

文章编号: 1004-0374(2011)03-0234-05

· 评述与综述 ·

## 模式动物与人类疾病的动物模型

江虎军, 冯 锋, 董尔丹\*

(国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京100083)

**摘要:** 围绕疾病所开展的基础研究已成为当今生物医学研究领域中的主要内容, 而利用模式动物建立疾病的动物模型已是其研究的重要手段, 对疾病的基础研究和转化研究均具有重要意义, 已成为影响该领域发展的一个关键因素。我国医学研究领域加强人类疾病动物模型研究既是一个现实问题, 更是一个迫切问题, 国家自然科学基金委员会医学科学部将在这方面予以倾斜支持。

**关键词:** 模式动物; 人类疾病; 动物模型

**中图分类号:** R332      **文献标识码:** A

## Model animals and animal models of human diseases

JIANG Hu-Jun, FENG Feng, DONG Er-Dan\*

(Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing100083, China)

**Abstract:** Basic and applied basic researches for human diseases become the mainstream of biomedical sciences. To mimic the development of human diseases on model animal is an important way to carry out related researches, which is a bottleneck factor for understanding human diseases. In order to make some contributions to the development of medical sciences in China, Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China plans to support preferentially the study of animal models of human diseases.

**Key words:** model animals; human diseases; animal models

围绕疾病开展的基础研究之所以受到重视, 一则是由于社会需要的必然, 通过对疾病的认识可以帮助人类为各种疾病的诊断、治疗、预防提供具有针对性的有效手段, 改善人类健康并提高人类的生活质量; 二则是通过对疾病的认识来了解生命的本质, 因为几乎绝大多数的生命科学研究都是从异常现象开始, 人类疾病便是人类正常生理之外的异常表现, 通过对发生异常生理现象机制的认识, 便可以清楚正常生理现象背后的机制。

作为世界上最大的生物医学研究资助机构的美国 NIH 所资助的项目几乎全部都是围绕疾病所开展的基础研究, 有的直接与疾病相关, 有的可能是间接与疾病相关。统计国际知名的科学期刊 Nature Genetics 杂志 2010 全年发表的文章, 其中 81.6% 以上与疾病有关。有资料还表明, 许多与疾病研究密切相关的杂志的影响因子在逐年大幅提高, 这充分说明围绕疾病所开展的基础研究已经成为生物医

学研究领域中的主要内容。

实际上, 发展到今天的基础研究已不是纯粹遵循研究者的个人兴趣的时候了, 结合社会发展中的具体问题而进行基础研究是各国政府的希望, 也是社会的必然要求。而且, 随着人类对整个自然界(包括对人类本身)的认识, 已经构筑出的知识体系完全具有帮助人类解决现实中所存在问题的能力, 因而通过这种方式所开展的基础研究变得越来越有生命力, 越来越被科学家们所认可, 甚至这种基础研究就是其本身发展的一个规律。

科学家们现在研究的主要疾病包括肿瘤、心脑血管疾病、神经系统疾病、精神系统疾病、内分泌系统疾病、传染性疾病、免疫性疾病等, 对这些疾病的研究不仅仅是为了解决临床中的预防、诊断与

收稿日期: 2011-01-30; 修回日期: 2011-02-21

\*通讯作者: E-mail: donged@nsfc.gov.cn

治疗, 研究这些疾病是认识人类自己的一个窗口, 其意义更大。

## 1 模式动物与人类疾病动物模型是医学研究中的关键环节

如何认识人类疾病是科学家们苦苦思考的一个重大课题。疾病发生的原因和疾病发生的机制研究是认识疾病的两个基本点, 也是科学家们研究的主要内容。临床上许多疾病之所以得不到有效的治疗, 其根结就在于缺乏对疾病发生原因和发生机制的了解。随着医学科学研究的不断发展, 许多疾病的病因研究取得了很大的进展, 特别是遗传性疾病的研究, 已有近 3 000 种孟德尔遗传性疾病的基因得到鉴定, 但是关于疾病的发病机制研究, 由于其高度复杂性等原因其研究进展要缓慢得多。

认识疾病需要从多个层面上开展研究已为广大科学家所共识。从分子水平探索疾病背后基因或者蛋白质之间的关系是认识疾病的基础; 从细胞水平认识疾病则是为了更好地了解分子事件发生之后对细胞行为的影响, 这也是认识疾病的一个必然环节。从个体水平认识疾病则是为了从整体的高度全面了解疾病。因为多细胞动物所表现出的生理现象(包括非正常生理现象, 如疾病)是通过动态和协同的发育过程所建立的, 其生理生化稳态的维持更是多器官、多组织的相互作用的结果。因此, 在个体水平层面所表现出的疾病症状远比分子和细胞水平所表现出的情况更为复杂, 因为疾病表型是致病基因与环境间相互作用后导致的发育过程及代谢稳态调控异常的综合表现。由于生物在进化上所表现出的保守性以及人类伦理的约束, 科学家们很自然地选择了模式动物来进行疾病的相关研究。因此, 在模式动物上建立真实模拟人类疾病的疾病模型, 成为了解人类疾病的最好也可能是惟一的一条途径, 而且至关重要, 这也是比较医学研究的目的所在, 也是医学研究的一个特点。

从个体水平认识疾病不仅是了解疾病发生的需要, 而且也是探索诊断、治疗疾病的必然要求。在我国围绕疾病所开展的基础研究中, 分子和细胞水平的研究比较多, 而且也取得了一些比较好的成绩, 发表了不少高水平的研究论文。但是对疾病研究的另一个重要意义, 即通过机制研究达到治疗疾病的目的方面, 与国际同行相比仍有较大的差距, 而且这种差距还在不断拉大。其中的一个瓶颈就是我们在研制疾病动物模型方面, 比如小鼠的基因敲除模

型, 在国内只有少数实验室能完成这项研究, 而能对外提供基因敲除动物模型服务的实验室恐怕不会超过 5 个, 多数动物模型均需要从国外进口, 因此围绕疾病模型所开展的有临床价值的研究受到局限。

疾病的动物模型在医学研究中具有广泛的应用。首先可以通过对某一个或几个基因的功能研究去揭示疾病发生的机制, 认识生命现象背后的机制, 因而具有重要的理论意义, 在此基础上还可以发现新的药靶, 找到治疗或诊断疾病的方法, 因而又具有重要的潜在的应用前景; 其次还可以帮助开展药物筛选和药效评价、疾病诊断技术和治疗手段的发展等, 因此疾病动物模型又具有重要的临床意义, 其本身就具有很好的商业价值。

认识不同类型的疾病需要具有针对性的疾病模型, 比如针对孟德尔遗传性疾病, 则主要以基因组改造疾病动物模型为主, 而对于多基因复杂疾病(包括部分肿瘤)、传染性疾病、免疫性疾病、某些代谢性疾病和因环境污染所引起的疾病等, 通过基因组操作可能很难获得合适的动物模型, 需要通过诱导、移植或手术等方式才有可能取得成功。

## 2 基因组改造疾病模型是当前国际生物医学研究的热点

疾病的动物模型分为几个不同的种类, 主要可以分为自发模型、手术模型、化学诱导模型和基因组改造模型, 其中, 基因组改造模型是当前国际生物医学研究的热点。基因组改造模型又可以大致分为转基因模型、基因剔除/敲入模型、诱变模型等。值得注意的是, 随着人类遗传和医学遗传的快速发展, 将已发现的人类疾病相关基因所产生的突变直接引入小鼠等模式动物基因组, 并建立人源化的模型已成为动物疾病模型的主要趋势。

小鼠是医学研究中最重要模式动物, 许多疾病的动物模型都是小鼠模型, 这主要是因为小鼠的基因组改造技术成熟, 且生理生化和发育过程与人类相似, 基因组和人类的同源性高达 90%, 所以人类疾病的小鼠模型可以模拟不少人类疾病的发病过程及对药物的反应。2010 年国际小鼠表型分析联盟(the International Mouse Phenotyping Consortium, IMPC) 在伦敦宣布<sup>[1,2]</sup>, 将在未来十年内投入 9 亿美元用于获取 20 000 个左右小鼠基因的敲除模型, 而且美国 NIH 的 9 个研究所也计划在未来 5 年内投入 1.1 亿美元加入该研究之中, 该研究计划的目的

就是对小鼠的所有表型性状(包括行为性状)进行系统的研究,并建立面向大众的小鼠基因敲除模型库。显然几乎所有基因敲除模型都将是人类疾病的模型,因此科学家们将此研究称为“小鼠临床学”(Mouse Clinics)。

基因组改造疾病模型之所以受到重视,其主要原因在于这种疾病模型所模拟的人类疾病发病过程是从遗传的角度进行的,尤其是孟德尔遗传性疾病和表现为主效基因遗传特征的复杂性遗传病,这种模拟能让科学家找出疾病状态下异常生理现象发生的机制,揭示生命的分子本质,进而可以帮助科学家找到诊断疾病的有效手段和治疗疾病的可能药物靶点,这是其他类型疾病模型所不具有的优势。随着各种遗传性疾病致病原因的确定,科学家将通过遗传操作的手段获取越来越多的疾病动物模型,这些将会成为人类认识自己的最好切入点。

### 3 进化地位高的动物疾病模型越来越受到重视

或许利用小鼠的疾病模型可以基本了解不少人类疾病的发病机制,但是要真正把人类疾病的发病机制,特别是那些人类重要疾病的发病机制阐述清楚,则必须要依靠进化位置更高级的模式动物。尤其是涉及人类安全性方面的研究,比如药物的疗效、疾病的治疗等方面,更需要大型的模式动物,甚至非人灵长类动物模型。因为只有尽可能地缩小模式动物与人之间的遗传差异,才可能更加逼近人类自己真实的生理状况,才可能使我们的研究成果走向临床时为人类的安全提供基本保障。事实上,我国新药在I、II、III期临床试验中被证明失败的高达95%以上,其主要原因是许多新药的动物模型实验仅停留在小鼠、大鼠或犬科动物等阶段,这些动物与人的遗传差异比较远是新药临床实验失败的重要原因。研究发现猕猴中有71%经研究的化合物与人的近似性较好,狗为19%,而大鼠仅有14%与人近似,这说明进化地位高的动物疾病模型与其他动物疾病模型相比更有优势。

国际上对灵长类的研究与利用十分重视,美国有数十个灵长类研究机构,其中由联邦政府支持的国家级灵长类研究中心就有8个。我国的灵长类动物资源非常丰富,但利益驱使下每年出口或转口的灵长类动物超过20 000头,这在一定程度上造成了我们资源的流失。利用我们的资源优势建立非人灵长类动物疾病模型将会使我们在医学研究方面处在相对主动的位置。

非人灵长类猴是一种理想的模式动物,与人类基因组同源性高达98%,在组织结构、免疫、生理和代谢等方面与人类高度近似。在人类疾病,特别是传染性疾病研究方面猴具有极重要的用途,猕猴可以感染人类所特有的传染病,特别是其他动物所不能复制的传染病。在血脂、动脉粥样硬化、多种神经系统疾病的病变性质和部位、临床症状以及各种药品的疗效关系等方面,都与人类非常相似。猴是研究艾滋病、癌症、糖尿病、神经系统疾病以及心血管疾病等最佳的疾病动物模型。

树鼩属于一种低等的灵长类动物,体型小,体重为100~250 g,无明显繁殖季节,与猴子相比,树鼩更有利于饲养、繁殖和研究。树鼩是目前发现的最适合研究应激和成瘾的实验动物。树鼩对许多病毒的感染特性与人类相似,它易感染人类甲、乙、丙、丁肝炎病毒以及轮状病毒、疱疹病毒、腺病毒、副黏病毒等,因此,树鼩有可能成为多种人类病毒感染性疾病机理研究与新药研发的最佳模式动物。有研究还表明,树鼩有可能成为研究糖尿病和心理应激的理想模型。

除灵长类之外,科学家们很早就认识到猪在医学上的重要意义。猪在心血管系统、消化系统、皮肤系统、骨骼发育、营养代谢等方面与人类具有较大的相似性。一方面遗传改造后的猪极有可能解决人类器官或组织移植中供体严重不足的问题;另一方面用猪做成的模型在肿瘤、心血管病、糖尿病、血液病、遗传病、营养代谢病、皮肤烧伤等方面具有比小鼠模型更大的优势,因此受到医学界的广泛重视。值得一提的是,我国科学家经过长期的努力,已培养出了各种小型猪,比如版纳微型猪近交系、五指山小型猪近交系、广西巴马小型猪、贵州小型猪、甘肃蕨麻小型猪、藏猪等<sup>[3]</sup>。云南农业大学曾养志教授自20世纪70年代开始从事版纳小耳猪的近交系纯化研究,到目前为止近交代数已达26代,近交系数达0.9956。这种猪的优势在于饲养成本相对低,而且遗传结构已基本接近纯化,使得近交系个体间遗传差异很小,且具有长期的遗传稳定性,可以保证实验的准确性、一致性和重复性。在医学实验研究中具有不可替代的优势。

如果说小鼠的疾病模型在机制研究方面是必不可少的,那么在走向临床应用之前大型动物的疾病模型则是不可或缺的,特别是那些基因组改造的非人灵长类动物的疾病模型<sup>[4]</sup>。我国在建立进化地位高的动物疾病模型方面比国外同行具有明显的优

势, 而且国际知名的医药企业在这方面有着巨大的需求, 因此, 进化地位高的动物疾病模型建立在医学研究方面具有非常重要的意义。

#### 4 综合利用不同种类的疾病模型是认识疾病的有效途径

常用于医学基础研究的模式动物包括大鼠、小鼠、果蝇、线虫等, 它们在疾病研究中均有各自的独特作用。尽管小鼠模型很重要也很普遍, 但并不是所有的疾病模型都应是小鼠模型, 根据研究目的不同, 可以采用不同类型的模式动物做成疾病模型以有效地达到研究目标。

线虫的细胞分化谱系明确, 为研究细胞间相互作用和特定细胞功能提供了很好的模型。线虫作为模式生物的研究历史仅有 45 年左右的时间, 但在生物医学研究方面发挥了重要作用, 比如线虫在研究细胞凋亡、RNAi 机制探索、细胞自噬等方面取得了具有里程碑式的重要成果, 其中前两项成果还获得诺贝尔奖。科学家们还发现线虫也是研究人类衰老与寿命、学习记忆、神经退行性疾病、药物筛选等方面的理想研究模型。

果蝇是研究历史最长的模式动物, 已经成为当今生物医学研究中的经典。果蝇的遗传背景清楚, 基因定位与表型效应的关系明确, 各种遗传分析方法也较成熟。果蝇可以用来研究的人类疾病包括神经退行性疾病、肿瘤、心血管疾病、线粒体病等, 除此之外, 利用果蝇研究动物行为如求偶、学习记忆等方面具有优势。

斑马鱼通体透明, 是研究器官发生的最佳材料, 而且斑马鱼饲养方便、繁殖量大, 也容易进行遗传操作, 早期发育阶段透明的斑马鱼便于对许多内部器官或组织的性状进行观察, 所以斑马鱼在研究造血障碍、心血管疾病、眼部疾病和人类某些神经系统疾病等方面均具有独特优势。科学家们相继报道了利用斑马鱼的疾病模型成功发现中枢神经系统疾病, 如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病等的发病机制和相关调控机理。近来又利用斑马鱼研制成癫痫的疾病模型<sup>[5]</sup>。斑马鱼也是研究肿瘤、免疫系统疾病的理想动物模型<sup>[6]</sup>, 斑马鱼的疾病模型用于药物筛选方面也具有非常好的优势。

干细胞疾病模型是近年来广受重视的一种疾病模型。首先可以直接从患者身上获取疾病状态的体细胞, 通过细胞重编程技术诱导为 iPS 细胞, 通过研究 iPS 细胞在分化过程中的行为和命运, 可以帮

助科学家认识疾病发生的机制, 特别是那些暂时还不能建立人类疾病模型的疾病<sup>[7]</sup>; 此外, 有助于探讨在使疾病细胞发挥正常功能的过程中开展药物的筛选, 在细胞水平为新药药理、药代、药效、毒理等研究提供新策略。干细胞疾病模型由于其细胞来自患者, 因而能在细胞水平真实地反映出疾病的特征, 但因为只能停留在细胞水平也使得干细胞疾病模型具有一定的局限性。

不同种类疾病均具有各自的特点和规律, 根据研究的需要, 综合利用不同种类的模式动物是认识疾病的一种有效途径。在基础研究阶段, 多数情况下采用小型的便于实验操作的模式动物可能更合适, 而在诸如药理学、转化医学等研究阶段, 进化地位高的动物或大型动物的疾病模型则是必不可少的。研究者根据各自的需要采用合适的疾病模型开展研究非常重要, 当今医学科学研究的发展将会越来越突显疾病动物模型的重要性。

#### 5 国家自然科学基金在模式动物和人类疾病模型方面的支持

生物医学基础研究的一个重要方面是模式系统的选择, 它是促进研究工作顺利进行的一个重要环节。十年前我国在这方面重视不够, 严重影响到了我国生命科学的发展, 通过近些年的大力支持和相关人才的引进, 状况得到了较大的改观。在“十五”期间, 国家自然科学基金委员会大力推动并支持了模式生物在基础研究中作用的相关基础研究, 向科技部推荐了“模式生物与出生缺陷”在“973”中的立项, 此项研究在推动我国模式动物研究方面产生了积极的作用, 同时在人才和项目等方面也给予了大力支持。国内在利用线虫、果蝇、斑马鱼、小鼠等经典模式动物方面的实验室数量已有大幅增加, 比如果蝇的实验室数量由 2000 年的 6~7 个增加到现在的约 35 个, 斑马鱼实验室的数量增加至近 40 个, 线虫实验室有 15 个左右。

健康科学是当今生命科学的主流, 通过实验动物开展相关基础研究是其重要的内容。在转化医学受到重视的今天, 越来越多的与人类健康息息相关的重要研究课题将会得到重视<sup>[8]</sup>, 而这些重要研究课题都需要借助实验动物完成相关基础研究。在走向临床应用阶段, 更需要利用进化地位高的动物开展研究。

创建人类疾病的动物模型是实验医学研究的一项基础性工作, 意义重大。国家自然科学基金委员

会医学科学部在 2011 年的项目指南中将人类疾病的动物模型相关基础研究列入今后的倾斜支持范围<sup>[9]</sup>。希望通过长期稳定的支持,推动我国在这方面的研究进展,为医学科学研究基础平台建设打下基础。同时也希望通过这种支持,促使研究者能对此领域予以重视。

**致谢:**感谢南京大学模式动物研究所高翔教授和中国科学院昆明动物研究所姚永刚研究员提供的相关资料。

#### [参 考 文 献]

- [1] Editorial. Mouse megascience. *Nature*, 2010, 465(7298): 526
- [2] Abbott A. Mouse project to find each gene's role. *Nature*, 2010, 465(7297): 410-1
- [3] 霍金龙, 罗古月, 张娟, 等. 新型实验动物——近交系猪的应用前景. *中国畜牧业通讯*, 2004(4): 68-70
- [4] Niu YY, Yu Y, Bernat A, et al. Transgenic rhesus monkeys produced by gene transfer into early-cleavage-stage embryos using a simian immunodeficiency virus-based vector. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(41): 17663-7
- [5] Teng Y, Xie X, Walker S, et al. Knockdown of zebrafish *Lgi1a* results in abnormal development, brain defects and a seizure-like behavioral phenotype. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(22): 4409-20
- [6] Nicoli S, Ribatti D, Cotelli F, et al. Mammalian tumor xenografts induce neovascularization in zebrafish embryos. *Cancer Res*, 2007, 67: 2927-31
- [7] Lee G, Papapetrou EP, Kim H, et al. Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs. *Nature*, 2009, 461(7262): 402-6
- [8] Alberts B. Model organisms and human health. *Science*, 2010, 330: 1724
- [9] 国家自然科学基金委员会. 2011年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2011: 56-7